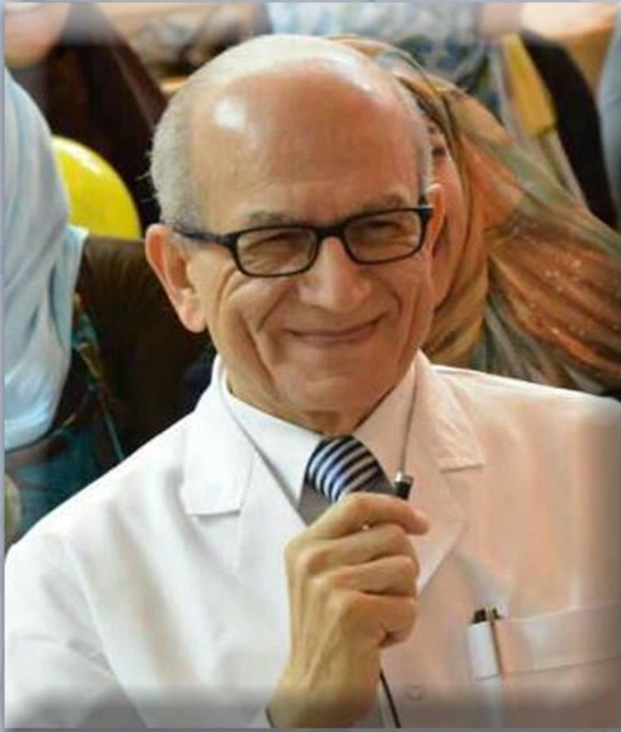
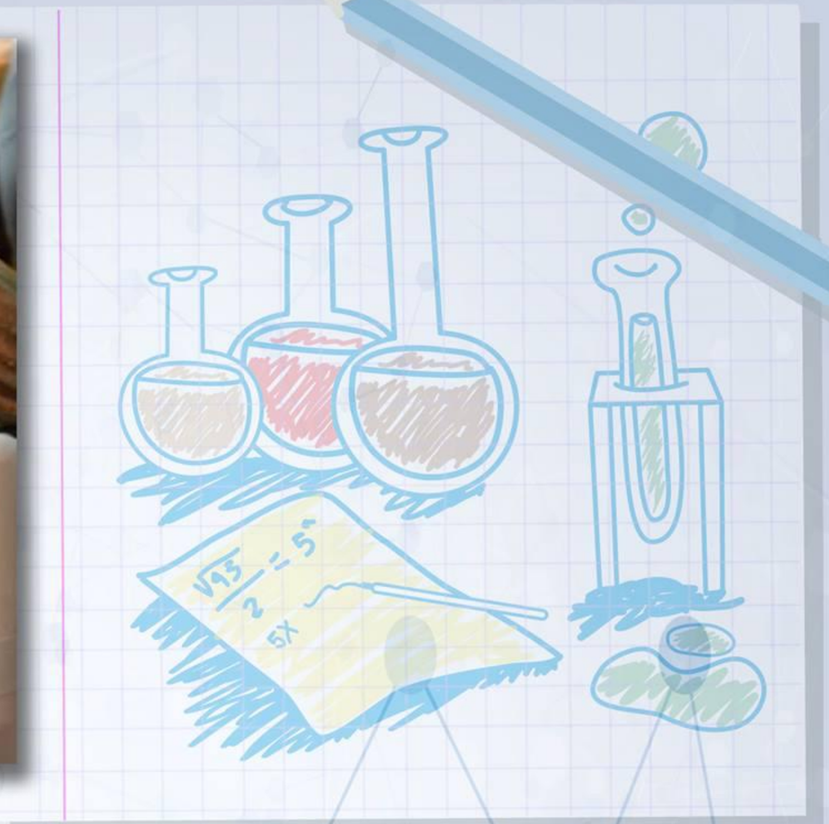




BIOCHEMISTRY

Prof/ Rasheed Bahgat

Lipid metabolism

Fate of absorbed lipid - Lipolysis

MEDICAL SHA5BTA
KASR ALAINY
CAIRO UNIVERSITY - FACULTY OF MEDICINE

2ndYear

VISIT…

LANZAROTE

Caliente.com

اتكلمنا فى المحاضرة السابقة عن ازاى بنعمل Digestion of Phospholipids و قلنا ان ليها طريقتين:

A. Short chain fatty acids/Medium chain fatty acids/22%Glycerol from TAG/ Bile Salts →Portal Blood in Liver
B. Long Chain fatty acids/8%Glycerol(اللى مش من الTAG) → Activation → TAG → Chylomicron→Lacteals→Systematic Circulation غالبا فى الLymphatic

النهاردة هنتكلم عن الFate of Absorbed Lipids:

1. الshort chain fatty acids اللى فى الportal blood in liver حجمها صغير و بالتالى ممكن اى tissue ياخدها.
2. الlong chain fatty acids
A. حجمها كبير لذا محتاجة حاجة تكسرها بانزيم خاص هو الLipoprotein Lipase

N.B. (Chylomicron -->FA/Glycerol/Chylomicron Remnants)

الانزيم ده بيحصله activation بptn --> Apo C-2 وده مختلف عن نوعين apoproteins اللى داخلين فى تكوين chylomicron.

- ✓ Chylomicron + Apo C-2 →Mature Chylomicron
- ✓ الLipoprotein Lipase موجود فى الطبقة الداخلية vascular endotheliumفى الextra hepatic tissue (يعنى فى كل الendothelium ماعدا الliver) لكن يزداد فى ال muscle سواء smooth او cardiac للenergy و يزداد ايضا فى الadipose tissue للStorage
- ✓ الlipoprotein Lipase متخصص انه يشتغل على جزء الTAG فى الlipid و ملوش دعوة بالباقى فهو بيكسر الTAG بنسبة حوالى 90:80% بيكسرها الى Glycerol & FA
- ✓ الانزيم كمان بيحصله : +فى النشاط activation by Heparin وphospholipids(جزء من الchylomicron) و + فى الانتاج induced by Insulin
- ✓ لو اكلنا lipids بكمية كبيرة الBlood plasma بتكون milky& Turbid لوجود chylomicrons و تفضل turbidلمدة 7:8hr. حتى تكسير الchylomicrons و لكن لو اديت heparin العملية دى تاخد 1:2hr. عشان كده بنسمى الHeparin (Clearing Factor) الطريقة: انه يعمل release lipoprotein lipase of heparin Sulphate فبدل ما يبقى على الطبقة الداخلية يتحرر و يشتغل اسرع و اشمل.

B. بعد ما بكسر الchylomicron لازم اعرف ان هو بيدى Glycerol & fatty acids ده الاساسى و بيدى كمان حاجة اسمها chylomicron remnants

- ✓ صح ان ال muscles من المناطق اللى بيعلى فيها تركيز الlipoprotein Lipase الا انها مبيحصلش فيها امتصاص للGlycerol عشان مفيهاش glycerol Kinase وكذلك الadipose tissue مبيعرفش ياخد الglycerol عشان معروش الenzyme
- ✓ الاماكن اللى يوجد فيها هذا الenzyme (Glycerol Kinase) مثل Liver ,Intestine &kidney ويحلل Glycerol→Glucose فى الGluconesgensis

✓ الfatty acids بقى بتمتص فى الmuscles و الadipose tissue 90% وجزء منها هيروح الcirculation و يروح للliver 10%..ال10% هتكون متصلة بالalbumin علشان هما فى الاصل insoluble

C. الfatty acids اللى بتروح الextra hepatic tissue ليها استخدامات مختلفة على حسب نوع الخلية:

1. Oxidation for energy
2. Making other compounds (Econoids "20C atom FA"/Phospholipids/glycolipids/Cholesterol esters "Tissue Fat")
3. Storage
4. Secretion (Sebaceous from sebaceous Glands & Milk اثناء Lactation)

D. فيه جزء من الTAG 10% بيكون chylomicron remnants ودة بيروح الliver

ال remnantsدى فيها Apo A و Apo B 18 و cholesterol esters قبل ما تتكسر.

E. هنقارن بين الtissue fat & Depot Fat

P.O.C	Depot fat(storage)	Tissue Fat
Site	Fat cells على شكل droplets يوجد جزء صغير فى ال liver & Muscles	In every cell فى الmembrane
Function Cal هى كناية للenergy و هى وحدة من وحدات الenergy و هى كمية الحرارة التى تلزم لرفع درجة 1 gm من الماء 1°C Kcal=1000°C	1. Energy ✓ هنا لاوم نفرق بين الenergy اللى جاية من الlipids و الCHO لأن اللى جاية من الlipids بتدينى اكتر حوالى 9.3Kcal لكن الCHO 4Kcal . ✓ لما بخزن الCHO لازم اخزن معاه water عشان احافظ على الosmotic pressure و دة مش بيحصل مع تخزين الlipid عشان هو اصلا insoluble يعنى مش هيأثر على الOP 2. Insulator to heat ✓ يقلل فقدان الحرارة و يعمل تعادل 3. Protection to underlying organs زى العضلات 4. Supportive ✓ (perirenal زى للkidney fat) و الدليل لما حد يخس بسرعة الkidney ممكن تتزحلق و تعمل obstruction of renal tubules	1. Permeability to membrane ✓ بيحدد النفازية واللى بتكون اكبر للlipophilic compounds 2. Anchor proteins تمسكها فى مكانها 3. Insulator to move impulse 4. Surfactant in lung alveoli يمنع الlung collapse

	TAG	Phospholipids
Composition	TAG Triacylglycerol ✓ Cyclolipids الاصل انى اخزن الfats اللى فيه 3 F.A ✓ الcholesterol عشان فيه اكتر من phospholipids اللى فيها 2 F.A only	Phospholipids
	More saturated F.A يعني النوعين فيهم ال saturated و الunsaturated لكن بنسب مختلفة	More unsaturated F.A
	Variable ✓ حسب كمية الاكل فيه اكتر saturated or unsaturated CHO	Constant component ✓ لأنه جزء من الtissue
Amount	Variable	Constant

هنتكلم عن الlipolysis و هو تكسير الfat فى الadipose tissue

- باستمرار الdepot tissue بيتكسر و يعاد بناؤه على شكل TAG وده يشمل الfeeding & fasting لكن طبعا المعدلات مختلفة.

1. اول enzyme هيشتغل هو hormone sensitive lipase
   الطريقة:
   a) يشيل 1FA من الposition 3^{rd} عامل زى الlipases بتاعت الGIT
   Specific for primary ester linkage in position 1&3
   b) هيتبقى DAG1و بنفس الانزيم هيفك تانى fatty acid من الposition 1^{st}
   c) هيتبقى 2MAG

2. تانى enzyme هو monoacylglcerol lipase و هو specific of 2^{nd} position وده هيفك 1FAمن الMAG و يدينى glycerol &3 Fatty acids
   الhormone sensitive lipase بيتسمى كده عشان الهرمونات بتغير نشاطه يعنى ممكن اعمله regulation على عكس monoacylglcerol lipase

3. كد هينتج عندى glycerol & 3F.A
4. مصير ال Glycerolهنا انه هيروح الliver عشان معنديش فى الadipose tissue glycerol kinase
5. مصير الfatty acid ليهم احتمالين على حسب الاحتياج:
   a) اما هيروحوا لل circulation و يبقوا مع الalbumin عشان يوصل للliver و الother tissues
   b) هيبقى reesterfied بانه هيحصلوا activation F.A→Acyl-coA بالانزيم FA Thiokinase
   عشان يرجع يدينى Acyl-coA+Glycerol→TAG

✓ هنا الglycerol هيجبوا منين Glycolysis→DHAP→Glycerol 3-phosphate

- ✓ دى متعتبرش lipolysis عشان محصلتش على FAمكسر دى عملية مكملة للlipolysis
- ✓ اهمية العملية دى انى مسبش free fatty acids فى الخلية لأن فيها COOH
- ✓ بسميها reesterfication عشان مع الglycerol بيبقى estrated تانى
- ✓ تعتمد هذة العملية على توفير الGlycerolاللى بيجى من glucose و بتبقى اكتر فى الfeeding
- ✓ الglucose بيدخل ال adipose tissue بـ transporter-1 اللى بتبقى انشط فى الfeeding عشان بتبقى activated by insulin
- ✓ TAG اللى موجود فى الcirculation فى الchylomicron و الVLDL(very low density lipoprotein) و يتكسر بانزيم lipoprotein lipase ويدينى FA & Glycerol
- ✓ الlipolysis و الreesterfication هما اللى بيحددوا معدل خروج الFA من الadipose tissue كل ما زاد الlipolysis زاد التكسير و خروج الFA و عكسها عملية Reesterfication

Regulation of lipolysis

- بيبقى غالبا على انزيم hormone sensitive lipase.نوع ال regulationهنا هيبقى covalent عشان بالهرمونات, القاعدة دى ليها بعض الاستثناءات :

1. الانزيم و لأن العملية دى هدمية بيكون لهforms 2 : active form phospholyrated and inactive form dephospholyrated
2. ال inactive بيتحول لـ active بانزيم protein kinaseA بيحط pاللى بياخدها من ATP
3. الactive بيتحول لـ inactive بانزيم lipase phosphatise اللى بيكسر و يطلع p بيكسر باضافة water

➢ الA protein kinase بيحصلوا regulation كالتالى :

- ▪ الانزيم ده بيحصله activation بالCAMP
- ▪ الانزيم ده بيحصله induction بالGH لأن بس بطريق غير مباشرة GH→+Adenyl cyclise→+c-AMP→+Protein Kinase A
- ▪ بيحصلوا activation بالepinephrine & Glucagon & Thyroxine --> +adenyl cyclise و بالcaffeine كمان لأن الcaffeine --> يقلل phosphodiestrase --> +c-AMP
- ▪ بيحصلوا inhibition بالnicotine و الPGE-1 --> يقلل adenyl cyclise و كمان بيحصلوا inhibition بالinsulin --> +phosphodiestrase --> يقلل c-AMP --> يقلل protein kinase A

➢ الlipase phosphatise بيحصلوا regulation كالتالى:

- ▪ Activation بالinsulin
  ال hormone sensitive lipase نفسه inactive بيحصه direct covalent regulation
- ▪ Induction بالcortisol
- ▪ Regression بالinsulin

- ✓ الoverall بتاع ال insulin انه بيخلى ال inactive form اكتر , يعنى يخلى ال dephospholyrated اكتر يعنى الاقل الactive form. يعنى بيقلل الlipolysis بتقليل نشاط و كمية انزيمات معينة.

- النوع التانى من الregulation هى الallosteric بتحصل بس على ال active form of hormone sensitive lipase بالfatty acids اللى بتعمل A inhibition ليه يعنى ؟ inhibition of lipolysis

✓ اللى عنده hyperthyroidism الheart rate عنده بيبقى عالى لأن الthyroxine بيعلى الepinephrine --> B receptors عددها كبير.لذلك تأثر الthyroxine غير مباشر على الlipolysis لكن بيعملها activation through epinephrine وممكن يبقى السبب زيادة B receptors او G-protein و النتيجة زيادة c-AMP

✓ الGH بيزود معدل الinduction of lipolysis بشكل غير مباشر لأن GH→+adenyl cyclise→+c-AMP اذا بيزيد تأثير الepinephrine و الGlucagon لأنه بيعمل induction for enzyme adenyl cyclise

✓ الGH بيعمل more of lipolysis by induction of enzymes لكن الthyroxine بيعمل activation of lipolysis by activation of hormone

✓ لازم نلاحظ فى الlipolysis بيشتغل انزيم اسمه lipase phosphatase و ده فرق بينها و بين الCHO اللى كان بيشتغل فيها انزيم اسمه ptn-phosphatase

✓ يقال ان فى عدم وجود الcortisol ال epinephrine مبيشتغلش و ده يسمى permissive action of hormone on others (يعنى يسمح للهرمون الاخر)

✓ و هنا السبب ان الcortisol هو اللى بيعمل induction للانزيم اللى هينشطه الepinephrine فلو كان مش موجود ال epinephrine مش هيلاقى حاجة ينشطها.

✓ الaction of cortisol هيبقى متركز فى بعض الاماكن فى الadipose tissue و يتركز فى الlimbs لكن فى الباقى الcortisol مشتغلش(trunk , abdomen , face)

✓ اذا الhypercortisim الfat هيتكسر من الlimbs و يروح للtrunk ,abdomen, face & neck

 Regulation for release of Fatty acid

مش معنى انه حصل lipolysis انه هيحصل release لأنه ممكن يحصل reesterfication

1. على حسب الfeeding و الfasting

فى الfeeding: (Increase in insulin) --> increase in uptake of glucose , Supply of Glycerol 3phosphate & esterfication

2. و العكس فى الfasting

عملية الoxidation of FA اول تنظيم ليها هو الrelease of FA و هو هام جدا عشان اكون ketone bodies

3. الhyperglycaemia بتزود الrelease of fatty acids و بتقلل الlipolysis و بتزود الesterfication

4. و العكس فى الhypoglycaemia